

09.06.00

4
日本国特許庁PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 27 JUL 2000

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 6月 9日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第199409号

出願人

Applicant(s):

持田製薬株式会社

REC'D 27 JUL 2000

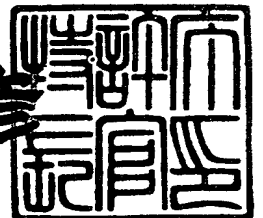
WIPO PCT

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 6月29日

Patent Office
官

近藤隆彦



出証番号 出証特2000-3054100

【書類名】 特許願

【整理番号】 MD0519

【提出日】 平成11年 6月 9日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 9/00

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都新宿区四谷一丁目 7 番地 持田製薬株式会社内

 【氏名】 工藤 弓夫

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都新宿区四谷一丁目 7 番地 持田製薬株式会社内

 【氏名】 植島 浩貴

【特許出願人】

 【識別番号】 000181147

 【氏名又は名称】 持田製薬株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100080159

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 渡辺 望稔

 【電話番号】 3864-4498

【代理人】

 【識別番号】 100090217

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 三和 晴子

 【電話番号】 3864-4498

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 006910

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

特平 1 1 - 1 9 9 4 0 9

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9715033

【書類名】 明細書

【発明の名称】 消化管下部放出性システム

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

分子量が 1 0 0 0 以下で、ジスルフィド結合を有する化合物＜A＞と分子量が 1 0 0 0 超で、腸内細菌により分解される性質及び／または pH 低下により軟化・膨潤ないしは溶解する性質を有する高分子＜B＞を含有することを特徴とする、消化管下部崩壊性組成物。

【請求項 2】

前記化合物＜A＞を含むドメインを、前記高分子＜B＞を含有するマトリックス中に分散することを特徴とする、請求項 1 に記載の消化管下部崩壊性組成物。

【請求項 3】

前記マトリックスが、さらに、消化管下部での崩壊速度を制御する物質とを含む、請求項 1 または 2 に記載の消化管下部崩壊性組成物。

【請求項 4】

前記化合物＜A＞が、L-シスチン、D-シスチン、DL-シスチン、ジグリシルシスチン、シスタミン、L-シスチニルジグリシン、グルタチオンジスルフィド、またはチオグリコール酸ジスルフィド（ $\text{HOOC}-\text{R}-\text{S}-\text{S}-\text{R}-\text{COOH}$ ／R は低級アルキレン基を表す）からなる群から任意に選ばれる化合物である請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載の消化管下部崩壊性組成物。

【請求項 5】

前記高分子＜B＞が、キトサン、メタアクリル酸ジメチルアミノエチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチルコポリマー、またはポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートからなる群から任意に選ばれる高分子もしくはそれらの混合物である請求項 1 ないし 4 のいずれかに記載の消化管下部崩壊性組成物。

【請求項 6】

前記消化管下部崩壊速度を制御する物質が、エチルセルロース、寒天、ペクチン金属塩、カラギーナン、ゼラチン、ペクチン、でんぷん、セルロースからなる

群から任意に選ばれる 1 種以上の消化管下部崩壊速度を制御する物質である請求項 3 ないし 5 のいずれかに記載の消化管下部崩壊性組成物。

【請求項 7】

請求項 1 ないし 6 のいずれかに記載の組成物を、形付けした、有効成分＜C＞を消化管下部で放出するための成形体。

【請求項 8】

前記成形体が、カプセル、フィルム、シート、または被覆膜である請求項 7 に記載の成形体。

【請求項 9】

少なくとも、有効成分＜C＞および請求項 1 ないし 6 のいずれかに記載の消化管下部崩壊性組成物が、腸溶性高分子膜で被覆されたことを特徴とする、消化管下部放出性製剤。

【請求項 10】

有効成分＜C＞及び薬学的に許容される担体を含む組成物が、請求項 1 ないし 6 のいずれかに記載の消化管下部崩壊性組成物で被覆され、さらに腸溶性高分子膜で被覆されたことを特徴とする、請求項 9 に記載の消化管下部放出性製剤。

【請求項 11】

請求項 1 ないし 6 のいずれかに記載の消化管下部崩壊性組成物及び腸溶性高分子膜を用いることを特徴とする、消化管下部に送達させたい物を、経口的に摂取し、選択的に消化管下部で放出するためのシステム。

【請求項 12】

消化管下部に送達させたい物を、請求項 1 ないし 6 のいずれかに記載の消化管下部崩壊性組成物で被覆し、または組成物中に含有させ、さらに腸溶性高分子膜で被覆することを特徴とする、請求項 11 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、消化管下部に送達させたい物を経口的に摂取し消化管下部に選択的に送達するシステムに関する。更に詳しくは、細菌叢の変動による消化管内 pH

変化の影響を受けず、確実かつ速やかに消化管下部選択的に目的物を送達させるシステムに関する。また本発明は、分子量が1000以下で、ジスルフィド結合を有する化合物<A>と、分子量が1000超で、腸内細菌により分解される性質及び／またはpH低下により、軟化・膨潤ないしは溶解する性質を有する高分子を含有することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物、該組成物を用いた成形体、及び該成形体を用いた製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

消化管中の結腸に特異的に薬物を送達させることは、潰瘍性大腸炎やクローン病等の局所性消化管疾患の治療に際して、局所に薬物を集積させることにより、治療効果の向上につながる。また、このような送達をさせることは結腸到達前に薬物吸収が起こらないことから、全身に薬物が循環することに起因する副作用が低減され、有効部位到達前の薬物損失が防止される。

これらの期待から、これまでに結腸を標的として薬物を送達するシステムは数多く報告されており、大きく3つに分類される。

第1はpH変化に対応して薬物を放出するシステムであるが、数多く報告されている一般的な腸溶性製剤の場合、生体側の消化管のpHの日内変動や食事の影響が大きいため、製剤が小腸上部で崩壊したり、反対に崩壊せずにそのまま排泄されたりする場合があります。結腸特異的薬物送達が確実に実現するとはいえない。また、結腸において産生される有機酸によるpH低下を利用して酸可溶性コーティングの外側に腸溶コーティングを施したシステムが開示されているが（特開平10-152431号公報）、微妙なpH変化で崩壊することが求められるため、結腸における細菌叢の変化等の影響を受けやすく、確実に結腸特異的に薬物を送達することは困難である。

第2は時間依存的に薬物を放出するシステムであるが（特公平7-72130号公報、特開平7-196477号公報、欧州特許0384646、特開平7-2650号公報、特開平7-10745号公報）、これらは消化管内の製剤の移動時間に放出部位が規定されることになり、生体側の消化管運動や食事の影響あるいは病態時の影響を大きく受ける。小腸での滞留時間が長い場合は小腸で崩壊

したり、小腸及び大腸での滞留時間が短い場合は崩壊しないまま体外に排泄されるなどの問題もあり、確実に消化管下部の特定の領域に薬物を送達することは困難である。

【0003】

第3の腸内細菌を利用したシステムは、近年研究例が増加している。これらはアゾポリマーあるいはジスルフィドポリマーを製剤中に用い、これを腸内細菌の還元活性により分解させ崩壊させるシステム（コペセクラ（J. Kopecek et. al.）、ファーマシューティカルリサーチ（Pharmaceutical Research）9巻、12号、1540-1545頁、1992年；木村ら（Y. Kimura et. al.）、ポリマー（POLYMER）33巻、24号、5294-5299頁、1992年；国際公開91/11175号公報）と、ポリサッカライドを製剤中に用い、腸内の主に嫌気性細菌の多糖分解活性により分解させ崩壊させるシステム（特表平5-508631号公報；クックら（W. G. Cook et. al.）、ファーマシューティカルリサーチ（Pharmaceutical Research）10巻、10号、S223、1993年）に大別される。

腸内細菌の還元活性は高く、また、菌種による活性の差も小さく、病態などで細菌叢が変化しても影響を受けにくいと言われている（光岡知足：腸内フローラの代謝，1-17頁，学会出版センター（1988年））。しかしながら、現在開示されているアゾポリマーあるいはジスルフィドポリマーを用いたシステムでは、ポリマーの分解速度が遅く（コペセクラ（J. Kopecek et. al.）、ファーマシューティカルリサーチ（Pharmaceutical Research）9巻、12号、1540-1545頁、1992年）、また特にアゾポリマーではアゾ結合由来の有害物質産生が懸念され、安全性の面でも長期の利用には耐えないという問題点を有する。

また、ポリサッカライドを用いたシステムは元来食物繊維として用いられている物質を用いているため、安全性に関しては問題が小さいと考えられるが、一般的にこれらの物質は結腸での分解速度が遅く（クックら（W. G. Cook et. al.）、ファーマシューティカルリサーチ（Pharmaceutical Research）10巻、10号、S223、1993年）に大別される。

l Research) 10巻、10号、S223、1993年)、病態時には腸内細菌叢の変化、特にポリサッカライドの主な分解菌である嫌気性細菌の減少により(光岡知足:腸内フローラの代謝、1-17頁、学会出版センター(1988年))、崩壊が進まないという問題点がある。

【0004】

ポリサッカライドを用いたシステムの一例として、キトサンを利用したものがある。ポリサッカライドの一種であるキトサンは、腸内細菌による分解を受け、また結腸におけるpH低下により軟化または溶解するため、結腸を標的とした薬物送達システムによく用いられている(特開平4-41422号公報、特開平4-247026号公報)。しかし、キトサンを分解するキトサナーゼやリゾチームといった酵素の結腸内での活性は十分とは言えず、むしろ、キトサンシステムの崩壊機序としては結腸でのpH低下に依存すると考えられている。このため、このシステムの機能は、生体側の結腸内pH変動の影響や、病態時の腸内細菌叢の変化の影響を強く受けるという問題点がある。

更に、結腸内のpH変動の影響を避け、且つ、結腸における薬物の放出が時間制御によらず、結腸特異的な薬物送達を目的としたCODESというシステムが提案されている(国際公開95/28963号公報)。これはシステム内に、結腸で腸内細菌を利用して有機酸に代謝される糖類を配置し、更に有機酸により溶解される酸可溶性皮膜で被覆したシステムである。しかし、このシステムでも、確実な結腸特異的な薬物送達を可能とするかどうかについては、疑問である。

従って、個体間あるいは食事の摂取等による、結腸内pHの変動や腸内細菌叢の変化による影響を受けず、結腸特異的で、確実かつ速やかな薬物送達システムが望まれていた。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、pHの変動や腸内細菌叢の変化による影響を受けず、消化管下部で選択的に、確実かつ速やかに目的物を送達させるシステムを提供することである。また、消化管下部崩壊性組成物、該組成物を用いた成形体及び該成形体を用いた製剤を提供することである。特に前述のような従来技術における問題点

、具体的には、腸内の pH 変動や病態時等の腸内細菌叢の変化、あるいは消化管運動や食事の影響など、生体側に起因するさまざまな要因の影響を受けやすいという問題点を解決した消化管下部に送達させたい物を経口的に摂取し、消化管下部に選択的に送達するシステムを提供することである。また、消化管下部崩壊性組成物、該組成物を用いた成形体及び該成形体を用いた製剤を提供することである。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記目的を達成すべく、鋭意研究を重ねた結果、分子量が 1000 以下で、ジスルフィド結合を有する化合物<A>（以下、化合物<A>と略記する）と分子量が 1000 超で腸内細菌により分解される性質及び／または pH 低下により軟化・膨潤ないしは溶解する性質を有する高分子（以下、高分子と略記する）を含有する消化管下部崩壊性組成物が腸内疑似環境の皮膚崩壊試験で速やかに崩壊することを見出し、本発明を完成した。

【0007】

以下、本発明を説明する。

本発明の第 1 の態様は、化合物<A>と高分子を含有することを特徴とする、消化管下部崩壊性組成物である。

本発明の第 2 の態様は、化合物<A>を含むドメインを、高分子を含有するマトリックス中に分散することを特徴とする、消化管下部崩壊性組成物である。

本発明の第 3 の態様は、化合物<A>、高分子、及び消化管下部での崩壊速度を制御する物質を含有することを特徴とする、消化管下部崩壊性組成物である。

【0008】

本発明の第 4 の態様は、化合物<A>と高分子を含有することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物を、形付けした、有効成分<C>を消化管下部で放出するための成形体である。

本発明の第 5 の態様は、少なくとも、有効成分<C>および化合物<A>と高

分子＜B＞を含有することを特徴とする消化管下部放出性組成物が、腸溶性高分子膜で被覆されたことを特徴とする、消化管下部放出性製剤である。

本発明の第6の態様は、有効成分＜C＞及び薬学的に許容される担体を含む組成物が、化合物＜A＞及び高分子＜B＞を含有することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物で被覆され、さらに腸溶性高分子膜で被覆されたことを特徴とする、消化管下部放出性製剤である。

【0009】

本発明の第7の態様は、化合物＜A＞と高分子＜B＞を含有することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物及び腸溶性高分子膜を用いることを特徴とする、消化管下部に送達させたい物を経口的に摂取し、選択的に消化管下部で放出するためのシステムである。

本発明の第8の態様は、消化管下部に送達させたい物を、化合物＜A＞及び高分子＜B＞を含有することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物で被覆し、または組成物中に含有させ、さらに腸溶性高分子膜で被覆されたことを特徴とする、消化管下部に送達させたい物を経口的に摂取し、選択的に消化管下部で放出するためのシステムである。

【0010】

以下、さらに詳細に本発明を説明する。

最初に、本発明の明細書中の各構成要素並びに用語について説明する。

本発明において、「消化管下部」とは、回腸及び大腸の部分を意味する。また、「回腸」とは、小腸の第3部位で、十二指腸、空腸に続く部分である。「大腸」とは、盲腸、結腸、直腸からなる部位までの部位を意味する。「盲腸」とは、大腸が始まり、回腸が片側から開く盲嚢である。消化管下部では、回腸から腸内細菌が増え始め、大腸内では多種、多量に棲息している。

本発明の「消化管下部崩壊性組成物」とは、消化管下部で選択的に崩壊する機能性材料である。本発明の「消化管下部崩壊性組成物」は、化合物＜A＞と高分子＜B＞を含有することを特徴とする。さらに、消化管下部での崩壊性を制御する物質を含んでいても良い。この崩壊速度を制御する物質は、小腸内での崩壊耐性を付与するための不溶性高分子、消化管下部での崩壊を促進する高分子とにわ

けて考えることも可能である。

また、本発明の「消化管下部崩壊性組成物」は、化合物＜A＞と高分子＜B＞とが均質に混じった組成物でも、また特定の秩序を保った組成物でも良く、まったく無秩序な不均一な組成物であっても良いが、化合物＜A＞を含むドメインが高分子＜B＞を含有するマトリックス中に分散しているものが好ましい。より具体的には、化合物＜A＞を含む粒子が、高分子＜B＞を含有し高分子＜B＞を主要構成成分とするマトリックス中に均一に分散したものが望ましい。化合物＜A＞を含む粒子は、「消化管下部崩壊性組成物」にした時に、膜厚に比し、十分に小さいもので粒子のそろったものが望まれる。

「マトリックス」とは、本発明では、高分子が単独または混合物で、一体化されて均質混合物または組成物として存在する状態を指し、「ドメイン」とは、マトリックス内に、マトリックスとは非相溶な成分が、分散してほぼ均質に位置している状態を言い、ドメインを有するマトリックスは、これらの成分からなる単純混合物や単純組成物とは異なる特性を有する。

【0011】

「分子量が1000以下で、ジスルフィド結合を有する化合物＜A＞」とは、腸内細菌の還元によりジスルフィド結合が解裂してより低分子の化合物に分解し、当該分解物の水溶性の向上及び／または酸性が化合物＜A＞よりも強くなるという性質を有する化合物を意味する。かかる水溶性の向上は、該組成物が水を含んだとき、又は水と接したとき、化合物＜A＞を含有する粒子が腸内細菌による還元反応の結果、溶解することを意味し、ひいては、皮膜に微細な穴をあけるのに寄与する。このことにより、更に本発明の組成物への腸内の水の浸透が促進され、あるいは腸内細菌が十分浸透し、組成物の崩壊性を高めることができる。一方、酸性の増加は、本発明に供される特定の高分子を軟化・膨潤或いは溶解させるのに寄与する。酸性の増加と水溶性の増加を合わせ持つと、消化管下部で膜崩壊に相乗的に寄与する。

【0012】

化合物＜A＞には、ジスルフィド結合を有するアミノ酸誘導体で、システインもしくはシステインを含むペプチドがジスルフィド結合したオリゴペプチドが含

まれる。化合物＜A＞は、天然に存在するものだけでなく、D体もしくはL体アミノ酸から合成することが可能なペプチドも包含される。化合物＜A＞の具体例としては、ジスルフィド結合を有するアミノ酸誘導体として、L-シスチン、D-シスチン、DL-シスチン、ジグリシルシスチン、シスタミン、L-シスチニルジグリシン、グルタチオンジスルフィドが挙げられ、合成有機低分子として、チオグリコール酸ジスルフィド ($\text{HOOC}-\text{R}-\text{S}-\text{S}-\text{COOH}$ / Rは低級アルキレン基を表す) が挙げられる。シスチン (L-シスチン、D-シスチン、DL-シスチン、またはそれらの任意の混合物を含む) がより好ましい。

【0013】

この化合物＜A＞の添加量としては、製剤化において問題がなければ特に制限はない。具体的には、本発明の組成物中に1～90%の割合で含有させることができ、本システム中に、1～90%の割合で含有させることができ、成形体中には、1～90%の割合で使用する事ができる。被覆膜に使用する場合には、被覆膜中に10～80%で使用する事が好ましい。ここでこの%は、重量%であり、それぞれ乾燥重量に対する値である。

本発明の組成物、より詳細には成形体あるいは被覆膜中に使用する場合には、化合物＜A＞が、粒子状態のままで基剤中に分散していることが好ましい。腸内細菌の還元によりジスルフィド結合が解裂してより低分子の化合物に分解し、当該分解物の水溶性が向上し、水分と接することで、化合物＜A＞が粒子状で存在していた部分に多数の微細な穴があき、本発明の組成物への腸内の水の浸透を促進する、あるいは腸内細菌が十分浸透し、組成物の崩壊性を、より高めることができる。

【0014】

「分子量が1000超で、腸内細菌により分解される性質及び／または、pH低下により、軟化・膨潤ないしは溶解する性質を有する高分子＜B＞」とは、腸内細菌のプロテアーゼ、リゾチーム及び多糖分解酵素等により分解される性質を有するか、pHの低下、即ち、中性付近よりpHが低くなり酸性が増すことで軟化・膨潤ないしは溶解する性質を有するか、その両方の性質を有する高分子を意味する。腸内細菌による分解とpH低下による軟化、膨潤ないし溶解とが同時に

起こると、高分子を含有する組成物、より詳細には被覆膜の消化管下部での崩壊が、よりすすみ、消化管下部に送達させたい物をより迅速かつ部位選択的に放出することが可能になる。従って、高分子としては、腸内細菌により分解され且つpH低下で軟化・膨潤ないしは溶解する性質を有する高分子であることが好ましい。ここでいう分子量は平均であり、数平均でも重量平均でもよい。

かかる高分子としては、キトサンのような天然陽イオン高分子と合成陽イオン高分子の二つに大別できる。好ましくは、天然陽イオン高分子、より好ましくはキトサンが挙げられる。高分子として具体的には、キトサン、メタアクリル酸ジメチルアミノエチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチルコポリマー（商品名；オイドラギットE（独・レーム社））、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（商品名；AEA（三共））などが挙げられる。好ましくは、キトサンが挙げられる。

キトサンとは、かに、えび等の甲殻類に多量に含有されているキチンを、通常濃アルカリで処理して得られる、アセチル基を完全にあるいは部分的に脱アセチル化して得られる脱アセチル化合物であり、2-アミノ-2-デオキシ-D-グルコースが β -1,4結合した直鎖状の多糖構造を有している。本発明に用いるキトサンは、脱アセチル化度が、40～60モル%のもの、60%以上のもの等いずれを用いてもよく、由来生物、精製法、及び脱アセチル化法等に何ら限定されない。消化管下部での崩壊性を上げるためには、脱アセチル化度が60～98モル%である場合が、好ましい。この高分子は、本発明の組成物中に10～99%の割合で含有させることができ、本システム中に、10～99%の割合で含有させることができ、成形体中には、10～99%の割合で 사용할ことができる。被覆膜に使用する場合には、被覆膜中に10～80%で使用する事が好ましい。ここでこの%は、重量%であり、それぞれ乾燥重量に対する値である。

【0015】

本発明の消化管下部崩壊性組成物においては、上記構成成分の他に、消化管下部で崩壊速度を制御する物質を添加することができる。この崩壊速度を制御する

物質には、小腸内で崩壊しないような耐性を付与するための水不溶性高分子及び消化管下部での崩壊を促進する高分子が挙げられる。小腸内での崩壊耐性を付与するための水不溶性高分子としては、エチルセルロース、寒天、ペクチン金属塩、カラギーナン、架橋された多糖あるいはタンパク質等が挙げられる。また、消化管下部での崩壊を促進する高分子としては、ゼラチン、ペクチン、でんぷん、セルロース等が挙げられる。これらの崩壊速度を制御する物質は、本発明の消化管下部崩壊性組成物中に、単独で用いても良いが2種以上混合して用いることも可能である。

小腸内での崩壊耐性を付与するための水不溶性高分子は、小腸内において、該組成物中の高分子、例えば高分子の膨潤・溶解を抑制することが可能である。また、該組成物中に消化管下部での崩壊を促進する高分子が同時に添加された場合には、その消化酵素による分解（例えば、ゼラチンのプロテアーゼによる消化）などを抑制することが可能である。

消化管下部での崩壊を促進する高分子は、腸内細菌のプロテアーゼ、リゾチームあるいは多糖分解酵素などで分解される高分子であり、該組成物の崩壊を促進することが可能である。

これら消化管下部で崩壊速度を制御する物質は、本発明の消化管下部崩壊性組成物、その形態によって添加量及び配合比率は大きく異なる。

小腸内での崩壊耐性を付与するための水不溶性高分子は、本発明の組成物中に、0.1～80%の割合で含有させることができ、成形体中には、0.1～80%の割合で使用する事が好ましく、被覆膜中には、0.1～70%の割合で使用する事が好ましい。消化管下部での崩壊を促進する高分子は、本組成物中に、0.1～80%の割合で含有させることができ、成形体中には、0.1～80%の割合で使用する事が好ましく、被覆膜中には、0.1～70%の割合で使用する事が好ましい。ここでこの%は、重量%であり、それぞれ乾燥重量に対する値である。

【0016】

本発明の消化管下部崩壊性組成物の製造方法は、例えば化合物<A>を含む懸濁液と高分子を含む溶液を混合し乾燥する方法、化合物<A>を高分子<

B>を含む溶液に分散させた後乾燥する方法、化合物<A>と高分子を混合後、適当な溶媒を添加し高分子を溶解させ、均一化させた後乾燥する方法が挙げられる。

更に消化管下部崩壊性組成物には、崩壊速度制御のための物質を添加することが好ましく、その場合には、崩壊速度制御物質を適当な溶媒に加熱溶解した溶液と化合物<A>を含む懸濁液と高分子を含む溶液を加熱条件下混合した後乾燥する方法、崩壊速度制御物質を加熱溶解した溶液に化合物<A>を分散させた懸濁液と高分子を含む溶液を加熱条件下混合した後乾燥する方法、化合物<A>、高分子、崩壊速度制御物質を混合後、適当な溶媒を添加し高分子、崩壊速度制御物質を加熱溶解させ、均一化させた後乾燥する方法等が挙げられる。この際の製造に用いられる溶媒は、薬学的に使用可能な水もしくは酸溶液である。

この製造方法における乾燥前に、消化管下部に送達させたい物を添加することができる。

消化管下部崩壊性組成物を、上記の方法による乾燥時に、適当な形態に成形することで、成形体を得られる。成形体の乾燥時に適当な鑄型を使用することにより、針状、棒状、微粒子状、スポンジ状リング状等の各種形状に成形することも可能である。この本発明の成形体とは、例えば、有効成分を含むためのカプセル、フィルム、シート、製剤に使用される被覆膜、繊維、棒状物、粒状物、粉末等湿式成形によって成形可能なものである。また、これらの加工品である不織布シート、織編物、綿状物、他材へコーティングされたものも包含される。

本発明において化合物<A>は、粉体、懸濁液（微粒子懸濁液を含む）、あるいは溶液状態でも使用可能である。化合物<A>を含む粉体は、例えば、ボールミルにより、適当な粒度に揃えて使用するほうが好ましい。化合物<A>を含む粒子は、 $100\mu\text{m}$ 以下の粒度で使用するが、 $50\mu\text{m}$ 以下であることが好ましい。本発明の消化管下部崩壊性組成物に用いるに当たり、化合物として、キトサンは、希酸溶液に溶解して使用することができる。キトサンを溶解して用いる場合、キトサンの溶媒としては、塩酸、酢酸、乳酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の溶液が挙げられる。酸の添加量は、

多すぎると製造中の皮膜劣化が起きたり、製剤の小腸での耐性が損なわれ、少なすぎると完全に溶解しにくいいため、酸とキトサン配合重量比は30/70~70/30であることが好ましい。キトサン溶液濃度は、製造可能な粘度であれば特に制限されないが、キトサン溶液粘度が、1重量%溶液（1%酢酸）として1~1000cpsであることが好ましい。キトサン溶液の粘度を調整するために、異なる粘度のキトサン溶液を混合して用いてもよく、その混合比も任意に設定できる。脱アセチル化度と粘度の組み合わせも、任意に設定することができる。

【0017】

本明細書における化合物<A>と高分子を含有することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物を、形付けした消化管下部で選択的に内容物を放出するための成形体について説明する。

この成形体には、主に以下の①~③形態がある。①として、内容物と外部環境を隔絶するための密封容器状の形態があり、例えば、粉末状、顆粒状の内容物を封入する場合である。代表的な例としてカプセルがある。②として、内容物を包み込む形態があり、例えば、錠剤や顆粒をコートした皮膜や液状の内容物を含んだソフトカプセルが挙げられる。代表的な例は、フィルム、シートあるいは製剤に使用される被覆膜などがある。③として、内容物も同時に含む形態、例えば、成形体に内容物が取り込まれている場合である。

この成形体の機能は、医薬用として安全に使用でき、消化管下部へ移動した後、消化管下部で増加する細菌叢の還元反応が引き金となり、この成形体に穴があき内容物が透過することにより、あるいはこの成形体が崩壊することにより、消化管の部位選択的に内容物が外部へ放出されることである。

より詳細には、成形体表面にある化合物<A>が比較的速やかに分解し、当該分解物の水溶性の向上及び／または酸性が化合物<A>よりも強くなることにより、その化合物<A>と高分子を含有する成形体に微細な穴があき、腸内の水の浸透が促進され、あるいは腸内細菌を十分浸透させるのに機能し、高分子の崩壊性を高める。すなわち、化合物<A>が存在していた部分に多数の微細な穴があくことで、高分子が腸内細菌により分解される及び／または、pH低下により、軟化・膨潤ないしは溶解される。この時、好ましくは腸内細

菌による分解と pH 低下による軟化・膨潤・ないし溶解する効果が同時に起こると、より速やかにかつ迅速に、この成形体が崩壊し、外部へ内容物が放出されることになる。

【0018】

成形体としては、a) 化合物<A>と高分子を含有することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物を、形付けした内容物を消化管下部で放出するための成形体、b) 化合物<A>と高分子及び消化管下部の崩壊速度を制御する物質を含有することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物を、形付けした内容物を消化管下部で放出するための成形体、c) 成形体中に化合物<A>を含むドメインを、高分子を含有するマトリックス中に分散することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物を、形付けした内容物を消化管下部で放出するための成形体、d) 成形体中に化合物<A>を含むドメイン、少なくとも高分子、及び消化管下部の崩壊速度を制御する物質を含有することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物を、形付けした内容物を消化管下部で放出するための成形体であることが好ましい。

「成形体」とは、消化管下部崩壊性組成物を適当な形態に成形した物を意味する。成形体には、有効成分を含む為のカプセル、フィルム、シート、製剤に使用される被覆膜、繊維あるいは棒状物、粒状物、粉末等の成形された物が含まれる。また、消化管下部に送達させたい物を含む組成物を消化管下部崩壊性組成物でコーティングしてできた物も包含される。

【0019】

また、消化管下部崩壊性組成物、特に成形体とする場合で、被覆を行う場合の方法としては、上記方法で調製した高分子を含む溶液に化合物<A>が均一に分散した溶液を噴霧乾燥する方法、上記方法で調製した高分子を含む溶液に化合物<A>が均一に分散した溶液に被覆物質を浸漬後引き上げて乾燥する方法、及びソフトカプセルの製法で被覆する方法が挙げられる。

噴霧乾燥により錠剤や顆粒剤表面に成形体の被覆を行う場合は、錠剤ではコーティングパン等、顆粒剤では流動層造粒装置や転動層造粒装置等の装置中で製剤を攪拌しておき、そこにスプレーノズルで、を含む溶液に化合物<A>が

均一に分散した溶液を噴霧しながら乾燥する方法を用いることにより被覆できる。

被覆する物質を浸漬して成形体の被覆を行う場合は、主にハードカプセルの表面を被覆する場合に用いられるが、成形ピンでハードカプセルを成形・乾燥後更に高分子を含む溶液に化合物<A>が均一に分散した溶液に浸漬後引き上げて乾燥する方法により被覆が可能である。また、成形ピンを直接高分子を含む溶液に化合物<A>が均一に分散した溶液に浸漬後引き上げて乾燥することでハードカプセルの製造も可能である。

【0020】

ソフトカプセルは、例えば、皮膜成分として化合物<A>としてシスチン、高分子としてキトサンの他に、水不溶性の高分子として寒天や消化管下部の崩壊を促進する高分子としてゼラチン等を加え、ロータリーダイ法または液中滴下法（シームレス法）等の通常の方法を用いることにより、製造することができる。

また、ソフトカプセルを製造する際には、小腸での耐性を付与する為、化合物<A>および高分子に加えて熱可塑性物質として、例えば寒天を含有させることが望ましい。更に、消化管下部での崩壊性を制御する為、化合物<A>及び高分子に加えて、熱可塑性物質、例えば、寒天やゼラチンを含有させることが望ましい。

シームレスソフトカプセルの具体的な製造方法を以下に示す。寒天に水を加え加熱溶解した液にシスチンを分散し、更にゼラチンを加えて溶解し、別に酸を加えて溶解したキトサン溶液を加えて均一な懸濁液としたものを皮膜液とする。皮膜液の温度は成分の劣化を抑えるために80℃以下が好ましく70℃以下がより好ましい。皮膜液の粘度は70℃において300cps以下が好ましく、250cps以下がより好ましい。内容液は油脂に薬物を溶解、懸濁、あるいは薬物水溶液と乳化して製する。また、前述したように三重ノズルを用いる場合は水溶液のまま内容液とすることができる。二重又は三重ノズルの内側から内容液を、外側から皮膜液を定量ポンプにより一定速度で油液中に吐出し、振動、衝撃、カプセル液と油液との速度差等何らかの物理的な力により、この吐出液を一定間隔で

切断し、油液と皮膜液との界面張力で直径 0. 1 ~ 2 0 m m の球形シームレスソフトカプセルを製する。

尚、上記は主として本発明のシームレスソフトカプセルに応用した一例について説明したが、本発明はハードカプセル、ロータリーダイカプセル、その他のソフトカプセルについても同様に応用可能である。

本発明の成形体が、化合物< A > と高分子< B > からなる成形体である場合には、小腸で崩壊しないような耐性を付与するために、アルカリ処理もしくは水溶性のアルコール系有機溶媒で処理することが望ましい。

本発明のシステムは、化合物< A > と高分子< B > を含有することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物、及び腸溶性高分子膜を用いて作製され、消化管下部に送達させたい物（例：有効成分< C > 或いはビフィズス菌などの菌体など）を、経口的に摂取し選択的に消化管下部で放出するためのシステムである。

また、本発明のシステムは、消化管下部で放出させたい物を、化合物< A > と高分子< B > を含有することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物で被覆してても、または組成物中に含有させてもいずれの場合でも良いが、これらがさらに腸溶性高分子膜で被覆されていることが好ましい。さらに、本発明のシステムに使用される消化管下部崩壊性組成物は、化合物< A > を含むドメインが高分子< B > を含有するマトリックス中に分散しているものが好ましい。

【 0 0 2 1 】

本発明のシステムは、消化管下部崩壊性組成物、より詳細には該組成物を用いた成形体、及び腸溶性高分子膜を用い、有効成分< C > を選択的に消化管下部で放出する製剤のみならず、徐放性製剤、診断方法やそれに使用するもの、あるいは機能性食品等をも包含する。例えば、本発明のシステムは、上記特徴の製剤が主な態様であるが、これらの態様のみならず、パルス放出型持続製剤への使用も本発明のシステムの一態様である。即ち、消化管下部放出性製剤を遅放性の 1 ユニットとして、速放性ユニットと組み合わせることにより、例えば、胃内、小腸で薬物を放出するユニットが順次崩壊し、後に消化管下部で薬物を放出するユニットが崩壊するような持続性製剤を得ることが可能である。持続性が望ましい各種薬物に応用が可能である。

また、本発明のシステムの一態様には、治療の分野だけでなく、診断の分野がある。例えば、造影剤などの薬剤を封入したカプセルを服用後、消化管下部で放出させ、X線及びNMR画像成形術と組み合わせて使用することが可能である。また、他の診断領域は、アレルギーの診断の為に、抗原（アレルゲン）やアレルギー性食品成分と考えられるものを消化管下部へデリバリーすることも可能である。さらに、本発明のシステムの一態様には、機能性食品がある。例えば、ビフィズス菌あるいはビフィズス菌増殖作用を有する物質（例；オリゴ糖など）などをカプセルとし、消化管下部で選択的に放出させることで、腸内のビフィズス菌を増やし、その整腸作用を利用することが可能である。

本発明の「消化管下部放出性製剤」とは、少なくとも、有効成分＜C＞及び化合物＜A＞と高分子＜B＞を含有することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物が、腸溶性高分子膜で被覆されてことを特徴とする消化管下部放出性製剤である。消化管下部で選択的に崩壊する機能性材料である本発明の「消化管下部崩壊性組成物」を用い、さらに腸溶性高分子膜を用いることにより、消化管下部で選択的に有効成分＜C＞を放出する機能を有する製剤である。

また、本発明の製剤は、有効成分＜C＞及び薬学的に許容される担体を含む組成物が、化合物＜A＞と高分子＜B＞を含有することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物で被覆され、さらに腸溶性高分子膜で被覆されていることが好ましい。さらに、本発明のシステムに使用される消化管下部崩壊性組成物は、化合物＜A＞を含むドメインが高分子＜B＞を含有するマトリックス中に分散しているものが好ましい。

本発明の消化管下部放出性製剤における剤形としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤等が挙げられるが、いずれの形態をとってもよい。例えば錠剤においては、有効成分を含む圧縮成形された素錠を、本発明の組成物の皮膜で被覆することが可能である。特にステロイド等非常に脂溶性の高い薬物を結腸のような水分の少ない環境中に速やかに分散させるためには、溶液状態または懸濁液状態の薬物を充填したカプセルの形態が好ましく、製造コストを考慮した場合ソフトカプセルの形態がより好ましい。ソフトカプセルでカプセル化できる薬物は油脂に溶解しやすい脂溶性の高いものが一般的であるが、水溶性薬物の場合は

油脂に薬物を懸濁する方法で実施可能である。また、シームレスカプセルに水溶性薬物を充填する場合、油脂に薬物を懸濁する方法の他に、三重ノズルを用いて薬物水溶液と皮膜の間に油脂層を配する方法も実施可能である（特開平 8-10313）。これら各種製剤は、通常の知識を有する当業者が製造することができる。

【0022】

本発明で対象とする消化管下部に送達させたい物としては特に制限はない。

本発明のシステムを機能性食品として用いる場合、例えば、ラクトミン製剤、ビフィズス菌・ラクトミン配合、酪酸菌、耐性乳酸菌などの乳酸菌製剤、 β -ガラクトシダーゼ、チラクターゼなどの乳糖分解酵素薬、ビタミン類などが挙げられる。

本発明のシステムを診断用に用いる場合、アミドトリゾ酸、硫酸バリウムなどの造影剤の薬剤などが挙げられ、これを封入したカプセルを服用し、X線やNM R画像成形術と組み合わせて使用する。アレルギー診断の為の、抗原（鶏卵、牛乳、大豆、小麦、ピーナッツ、ソバ、バナナなどのアレルゲン）やアレルギー性食品成分（食品に含まれる薬物、着色料、保存料、イースト、細菌など）等が挙げられ、これを消化管下部へ放出させて使用する。

本発明のシステムを、医薬（動物薬）製剤として用いる場合、「消化管下部に送達させたい物」は、「有効成分<C>」の説明となる。以下の（1）～（3）が挙げられる。

（1）治療薬の部位特異的な送達が望ましいものとして、消化管下部の疾患に有効とされる薬物、例えばクローン病、潰瘍性大腸炎、結腸癌等の治療薬などを一例として挙げる事ができる。この具体例として、メサラジン、5-アミノサリチル酸（5-ASA）、サラゾスルファピリジン等の5-ASA誘導体、酢酸コルチゾン、トリアムシロノン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン及びプレドニゾン、ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、酢酸パラメタゾン、酢酸フルドコルチゾン、酢酸ハロプレドン、フルオロシノロンアセトニド、フルオシノニド、酢酸ヒドロコルチゾン等のステロイド、ブデソニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン等のアンテドラ

ッグタイプのステロイド、

シクロスポリン、6-メルカプトプリン、タクロリムス、アザチオプリン、ミゾリビンのような免疫抑制剤、ウリナスタチン、メシル酸カモスタット等のプロテアーゼインヒビター、EPA、DHA等の高度不飽和脂肪酸及びそれらのエステル、テガフル、フルオロウラシル、ブレオマイシン等の抗癌剤、

金血チオリンゴ酸ナトリウム、ペニシラミン、オーラノフィン、ロンザリット二ナトリウム、アクタリオット等の抗リウマチ剤、プロピオン酸ベクロメタゾンなどの抗喘息剤、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、メシル酸アドレノクロムグアニルヒドラゾン、エタンシラート、イブシロン-アミノカプロン酸、トラネキサム酸、トロンビン、塩化セルロース、ゼラチン、オレイン酸モノエタノールアミン、ポリカゾールなどの止血薬、アムホテリシンB、フルトシン、ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、グリセオフルブunなどの抗真菌剤、β-ラクタム系（ペニシリン系、セフェム系）、アミノ配糖体系、マクロライド系、テトラサイクリン系、ニューキノロン系、バンコマイシン、クリンダマイシンなどの各抗生物質、サリチル酸系（サリチル酸ナトリウム、アルピリン、サザピリン等）、アリール酢酸系（ジクロロフェナク酸ナトリウム、トルメチンナトリウム、フェンブフェン、インドメタシン、アンフェナクナトリウム、メブメトンなど）、プロピオン酸系（イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ロキソプロフェンナトリウムなど）、フェナム酸系（フルフェナム酸、メフェナム酸、フロクタフェニン、トルフェナム酸など）、ピラゾロン系（ケトフェニルブタゾンなど）、オキシカム系（ピロキシカム、アンピロキシカムなど）等の抗炎症剤、塩酸プロカイン、塩酸オキシプロカイン、アミノ安息香酸エチル、塩酸コカインイン、塩酸テトラカイン、塩酸リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸プロトカイン、オキサゼインなどの局所麻酔剤、シサブリドなどの消化管運動促進剤が挙げられる。

（2）また、消化管下部へ直接送達させたいものとして、例えば、関節炎など一定の状態では大腸における薬物の放出が回腸における薬物の放出が問題を起こす可能性があり、緩下薬および下痢止め薬は結腸において選択的に放出されることが望ましい。下剤の具体的な例としては、大腸刺激性下剤があり、例えば、セ

ンナ、大黃、アロエなどの生薬類に含まれるアトラキノン系誘導体、フェノバリ
ンなどのフェノールフタレイン誘導体、ラキソベロンなどのジフェニール誘導体
、ピサコジルなどの大腸刺激性下剤、ひまし油、オリーブ油などの小腸刺激性下
剤、などが挙げられる。また、下痢止めの具体例としては、タンニン酸アルブミ
ン、ビスマス製剤などの収斂薬、塩化ベルベリン、塩化ベルベリン配合剤などの
殺菌剤、阿片アルカロイド、臭化メペンゾラート（副交感神経遮断薬／抗コリン
薬）、塩酸ロペラミド、マレイン酸トリメブチン、オキサセザイン、臭化知チキ
ジウム、シザプリドなどの腸管運動抑制薬などが挙げられる。

（３）上部消化管での分解など（ペプチド）特に消化管上部での分解を抑制す
る必要がある各種生理活性ポリペプチド、タンパク質及びこれらの誘導体、たと
えば、インスリン、カルシトニン、アンギオテンシン、バソプレシン、デスモプ
レシン、LH-RH（黄体形成ホルモン放出ホルモン）、ソマトスタチン、グル
カゴン、オキシトシン、ガストリン、シクロスポリン、ソマトメジン、セクレチ
ン、h-ANP（ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド）、ACTH（副腎皮質刺
激ホルモン）、MSH（黒色素胞刺激ホルモン）、 β -エンドルフィン、ムラミ
ルジペプチド、エンケファリン、ニューロテンシン、ボンベシン、VIP（血管
作用性腸ペプチド）、CCK-8（コレシストキニン-8）、PTH（副甲状腺
ホルモン）、CGRP（カルシトニン遺伝子関連ペプチド）、TRH（チトロピ
ン放出ホルモン）、エンドセリン、hGH（ヒト成長ホルモン）、また、インタ
ーロイキン、インターフェロン（ α 、 β 、 γ ）、コロニー刺激因子、腫瘍壊死因
子等のサイトカイン類、及びこれらの誘導体等が挙げられる。このペプチド、タ
ンパク質には、天然由来のもののみならず、薬理学的に活性な誘導体およびこれ
らの類似体（例えば、遺伝子組換えによる欠失、置換、付加体等）も含まれる。
従って、たとえば本発明で対象とするカルシトニンには、サケカルシトニン、ヒ
トカルシトニン、ブタカルシトニン、ウナギカルシトニンおよびニワトリカルシ
トニンなどの天然に存在する生成物のみならず、[Asu1, 7]-ウナギカル
シトニン（エルカトニン）のような類似体も含まれる。また、インスリンでは、
ヒトインスリン、ブタインスリン、ウナギインスリン、のみならずそれらの遺伝
子組換え体等の類似体も含まれる。

本発明に使用される消化管下部に送達したい物は、1種、2種以上を混合しても、また、薬学上許容される担体と混合しても良い。

更に、小腸で吸収されると初回通過効果大きい、あるいは、小腸において、未消化の食物や消化液成分と相互作用し吸収が阻害される等の理由で、生物学的利用率が低くなっている薬物は、本発明の有効成分に好ましい例である。小腸で吸収されると上部消化管の薬物代謝酵素の影響を受ける薬物の場合も、大腸の直腸部分で薬物を放出・吸収させることが好ましい例である。

【0023】

これらの消化管下部に送達させたい物は、他の医薬品添加物及び食品添加物として許容される添加物と適宜混合されていてもよく、油性基材中に含まれていても良い。

【0024】

「腸溶性高分子膜」とは、pHが5以上の液で可溶な重合体を基材として作られた腸溶性皮膜である。本製剤に用いられる際に、耐胃液性を付与できる材料で、従来より広く使用されている各種の腸溶性基剤であればよく、特に限定されない。本システムにおいては、酸性において溶解するポリマーを胃内の低pH環境から保護するために最外層に腸溶性皮膜を施すことが好ましい。このような腸溶性皮膜に使用する基剤の具体的な例としては、メタアクリル酸-アクリル酸メチル共重合体、メタアクリル酸-アクリル酸エチル共重合体等のアニオン型アクリル樹脂、メタクリル酸コポリマー（オイドラギットL、オイドラギットS、いずれも商品名（独・レーム社））、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、セルロースアセテートフタレート（CAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロースアセテートフタレート（CMCAP）、セラック等が例示され、これらの混合物も使用できる。この腸溶性皮膜は、通常の方法でコーティングしてフィルム層を成形させて使用すれば良いが、この基剤を用いて製造される腸溶性のカプセルにして使用することも可能である。即ち、消化管下部で有効成分を放出する構成単位、例えば、本発明の化合物<A>と高分子を少なくとも含む消化管下部崩壊性

組成物を用いたソフトカプセルを腸溶性のカプセルに入れて使用することもできる。

本発明の明細書中において「被覆された」とは、コーティングし被覆膜を成形した状態だけでなく、例えば、上述のようなカプセルに入れる状態も包含される。

【0025】

本発明のシステムにおいては、これら有効成分を消化管下部において吸収あるいは分散させやすくするために、薬学的に許容され得る添加剤を1種または複数添加することも可能である。このような添加剤としては、油脂、界面活性剤、中鎖脂肪酸カルボン酸及びその塩、EDTA、またペプチドなどの吸収においては結腸での酵素分解を抑えるために各種プロテアーゼインヒビターが挙げられる。油脂としては中鎖脂肪酸トリグリセライド（ミグリオール等）、ハードファット（ウィテップゾール等）、植物油（オリーブ油等）が例示される。界面活性剤としては各種胆汁酸塩、ラウリル硫酸ナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシソルビタン脂肪酸エステル（Tween 80等）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（HCO 60等）、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル及び／またはそれとグリセライドとの混合物（商品名；ゲルシエ（仏・ガテフォセ社））等が例示される。中鎖脂肪酸カルボン酸としてはカプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸等が挙げられ、その塩としてはナトリウム塩やカリウム塩が代表的である。プロテアーゼインヒビターとしては、アプロチニン、ウリナスタチン、メシル酸カモスタット等が例示される。

【0026】

本発明の消化管下部崩壊性組成物及びその該組成物を用いた成形体、それらを用いた消化管下部放出性製剤もしくはシステムにおける特別に好ましい構成要素の組み合わせを、以下に挙げるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0027】

消化管下部崩壊性組成物としては、a) シスチンとキトサンを含有することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物、b) シスチンとキトサン及び消化管下部の

崩壊速度を制御する物質を含有することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物、
 c) 組成物中にシスチンを含むドメインを、キトサンを含有するマトリックス中に分散することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物、 d) 組成物中にシスチンを含むドメインを、キトサン及び消化管下部の崩壊速度を制御する物質を含有するマトリックス中に分散することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物であることが特別に好ましい。

【0028】

成形体としては、 a) シスチンとキトサンを含有することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物を、形付けした内容物を消化管下部で放出するための成形体、
 b) シスチンとキトサン及び消化管下部の崩壊速度を制御する物質を含有することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物を、形付けした内容物を消化管下部で放出するための成形体、 c) 成形体中にシスチンを含むドメインを、キトサンを少なくとも含有するマトリックス中に分散することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物を、形付けした内容物を消化管下部で放出するための成形体、 d) 成形体中にシスチンを含むドメインを、少なくともキトサン及び消化管下部の崩壊速度を制御する物質を含有するマトリックス中に分散することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物を、形付けした内容物を消化管下部で放出する成形体であることが特別に好ましい。

【0029】

製剤としては、 i) シスチン及びキトサンを含有することを特徴とする、消化管下部崩壊性組成物及び有効成分<C>が、腸溶性高分子膜で被覆されたことを特徴とする、消化管下部放出性製剤、 ii) 有効成分<C>及び薬学的に許容される担体を含む組成物が、シスチン及びキトサンを含有することを特徴とする、消化管下部崩壊性組成物で被覆され、さらに腸溶性高分子膜で被覆されたことを特徴とする、消化管下部放出性製剤、 iii) 有効成分<C>及び薬学的に許容される担体を含む組成物が、組成物中にシスチンを含むドメインを、シスチン及びキトサンを含有するマトリックス中に分散することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物で被覆され、さらに腸溶性高分子膜で被覆されたことを特徴とする、消化管下部放出性製剤であることが特別に好ましい。

【0030】

システムとしては、i) シスチンとキトサンを含有することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物及び腸溶性高分子膜を用いることを特徴とする、消化管下部に送達させたい物を、経口的に摂取し、選択的に消化管下部で放出するためのシステム、ii) 消化管下部に送達させたい物をシスチン及びキトサンを含有することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物で被覆し、または組成物中に含有させ、さらに腸溶性高分子膜で被覆されたことを特徴とする、消化管下部に送達させたい物を、経口的に摂取し、選択的に消化管下部で放出するためのシステム、またはiii) 有効成分<C>及び薬学的に許容される担体を含む組成物が、組成物中にシスチンを含むドメインを、シスチン及びキトサンを含有するマトリックス中に分散することを特徴とする、消化管下部崩壊性組成物で被覆され、さらに腸溶性高分子膜で被覆されたことを特徴とする、消化管下部に送達させたい物を、経口的に摂取し、選択的に消化管下部で放出するためのシステムであることが特に好ましい。

【0031】

シスチンとキトサンの配合重量比は任意に設定できるが、10/90～90/10の範囲とすることが好ましい。また、寒天とゼラチンの配合重量比は、10/90～90/10の範囲とすることが好ましい。更に、寒天、ゼラチンの合計配合重量はカプセル皮膜全体に対して5%以上（重量%；乾燥重量に対する値）であることが好ましい。

【0032】

本発明の消化管下部に送達させたい物を経口的に摂取し、消化管下部に選択的に送達するシステムが対象とする適応疾患は、主薬効に基づいて特に制限はなく、全身性、局所性の投与を目的とするいずれの場合も考えられる。局所性の目的のものとは、下部消化管疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病、大腸癌、結腸癌、大腸ポリープ、過敏大腸症、過敏性腸症候群等）が挙げられる。また、腸内フローラ成形剤、痔疾患治療剤、整腸剤、下剤などの製剤として使用することもできる。

【0033】

【実施例】

次に、本発明の実施例ならびに試験例を示し、本発明およびその効果を、更に具体的に説明する。

【0034】

(実施例1)

寒天1g、シスチン1g、グリセリン1gに水50mLを加え、90℃で攪拌し寒天を溶解した。この懸濁液の温度を70℃まで下げた後ゼラチンを1.5g加え溶解した。更に、キトサン1.5g（キトサンLL^R、粘度（0.5%、20℃）；20cps以上、焼津水産）、酢酸0.5gを水25mLに溶解したものを加え、攪拌して均一な懸濁液とした。この懸濁液の7mLを内径9.3mmのシャーレに展延、乾燥してキャストフィルム（膜厚約60μm）を作成した。

【0035】

(実施例2)

寒天1g、シスチン1g、グリセリン1g、コーンスターチ1gに水50mLを加え、90℃で攪拌し寒天、コーンスターチを溶解した。次にこの懸濁液の温度を70℃まで下げた。更に、キトサン1.5g（キトサンLL^R、粘度（0.5%、20℃）；20cps以上、焼津水産）、酢酸0.5gを水25mLに溶解したものを加え、攪拌して均一な懸濁液とした。この懸濁液の7mLを内径9.3mmのシャーレに展延、乾燥してキャストフィルム（膜厚約60μm）を作成した。

【0036】

(比較例1)

寒天1g、β-シクロデキストリン1g、グリセリン1g、コーンスターチ1gに水50mLを加え、90℃で攪拌し寒天、コーンスターチを溶解した。次にこの懸濁液の温度を70℃まで下げた。更に、キトサン1.5g（キトサンLL^R、粘度（0.5%、20℃）；20cps以上、焼津水産）、酢酸0.5gを水25mLに溶解したものを加え、攪拌して均一な懸濁液とした。この懸濁液の7mLを内径9.3mmのシャーレに展延、乾燥してキャストフィルム（膜厚約60μm）を作成した。

【0037】

(実施例3)

寒天2g、シスチン8g、グリセリン8gに水100mLを加え、90℃で攪拌し寒天を溶解した。この懸濁液の温度を70℃まで下げた後、ゼラチン10gを加え攪拌しゼラチンを溶解した。更に、キトサン6g、クエン酸6gを水60mLに溶解したものを加え、攪拌して均一な懸濁液とした。この懸濁液を皮膜液とし、脂溶性赤色色素スダンIVを中鎖脂肪酸トリグリセライド(MCT)に溶解した溶液(0.25mg/g)を内容液として、液中滴下法により、粒径約2.4mm、重量約8.9mg(内容量約5.3mg)のシームレスソフトカプセルを製造した。キトサンは、キトサンLL^R(粘度(0.5%、20℃); 20cps以上、焼津水産)とキトサン100^R(粘度(0.5%、20℃); 90.2cps、和光)を2.8:3.2で混合して用いた。

【0038】

(実施例4)

実施例3に準じた製造方法で、インドメタシンを中鎖脂肪酸トリグリセライド(MCT)に分散させた懸濁液(50mg/g)を内容液として、粒径約2.4mm、重量約8.7mg(内容量約5.9mg)のシームレスカプセルを製造した。

【0039】

(試験例1)

実施例1、2及び比較例1で得られたキャストフィルムをWistar系ラットの盲腸内容物懸濁液(盲腸内容物湿重量30g/pH6.8炭酸緩衝液60g)またはpH6.8炭酸緩衝液の入った密封容器に入れて浸漬し、空隙部を炭酸ガス置換した後密封し37℃で16~20時間軽く振とうした。振とう後キャストフィルムを取り出し水で洗浄後乾燥し、各々キャストフィルムの表面を走査電子顕微鏡で1000倍にて観察した。

【0040】

炭酸緩衝液は、各成分を秤量し、水適量に溶解し、全量1Lとして、この溶液にCO₂をバブリングしてpH6.8に調整して作製した。

NaHCO_3	9.240 g
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	7.125 g
NaCl	0.470 g
KCl	0.450 g
$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0.073 g
$\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	0.087 g
H_2O	適量
全量	1 L

比較例 1 のキャストフィルムは盲腸内容物懸濁液中浸漬後も表面は滑らかで侵食は観察されなかったが、実施例 1 のキャストフィルムでは深い侵食が観察され、実施例 2 のキャストフィルムにおいては更に侵食が亢進した。また、実施例 1、2 のキャストフィルムは炭酸緩衝液中での浸漬では侵食は観察されなかった。

【0041】

ここで、「侵食」とは、皮膜表面から分解もしくは溶解により、皮膜の一部が脱離して溝もしくは穴ができた状態を示す。結果を走査電子顕微鏡写真図 3 ないし図 6 に示す。

図 3 (a) 実施例 1

試験前

図 3 (b) 実施例 1

炭酸緩衝液中

16 時間 (37℃)

図 4 実施例 1

盲腸内容物懸濁液中

16 時間 (37℃)

図 5 (a) 比較例 1

試験前

図 5 (b) 比較例 1

炭酸緩衝液中

20 時間 (37℃)

図 6 比較例 1
盲腸内容物懸濁液中
2 0 時間 (3 7℃)

【0 0 4 2】

(試験例 2)

実施例 3 で得られたシームレスソフトカプセル 3 個を腸溶性カプセル (動物用腸溶性カプセル M G S ・ A S - M タイプ、フロイント産業) に充填し、飽食状態及び 2 0 時間絶食状態のラットに経口投与した。飽食状態で、4 ~ 2 4 時間で、経時的にラットを屠殺し消化管内のカプセルを観察した。その結果を図 1 示し、図 1 の記号の説明を図 2 に示した。

【0 0 4 3】

本試験において、飽食時のカプセルは回腸までの消化管上部においては崩壊せず皮膜の強度も高いままで内容液の漏れは観察されなかった。また、皮膜の強度は高いままであった。しかしながら、盲腸及び結腸においては、皮膜強度が低下しており、カプセルの崩壊及び内容液の漏出もが観察された。

皮膜強度は、以下のようにして測定した。消化管から取り出したカプセルを、キムワイプを敷いたシャーレにとり、可動スタンドに取り付けたフォースゲージ (アイコーエンジニアリング株式会社製、MODEL-9500) のプローブを垂直方向に移動しカプセルを押し、カプセルが破損して内容液が漏れ出す時の最大荷重 (単位: N) を記録した。皮膜強度が、0. 1 N 以下の場合、「皮膜強度が低下した」とした。未変化シームレスソフトカプセルでは、0. 2 5 N 以上の皮膜強度を有していた。また、黒色化したシームレスソフトカプセルは、0. 1 N 以下の皮膜強度であり、皮膜強度は低下していた。

【0 0 4 4】

以上より、本発明のキャストフィルムは、盲腸内容物懸濁液中へ浸漬することにより、表面が侵食されることが示された。また、この盲腸内容物懸濁液中で侵食を受けたキャストフィルムの乾燥重量は、炭酸緩衝液中で浸食が観察されなかったキャストフィルムの乾燥重量に比べ減少した。

また、本発明のシスチンとキトサンとカプセル皮膜中に含有するシームレスソ

フトカプセルは、回腸までの消化管上部においては崩壊せず、内容液の漏れも観察されず、皮膜の強度も高かった。盲腸及び結腸においては皮膜の強度が低下しており、カプセルの崩壊及び内容液の漏出が示された。

従って、本発明の消化管下部崩壊性組成物を用いれば、消化管下部への標的化によって特異性が高いと考えられる腸内細菌を利用し、細菌叢の変動による消化管内 pH 変化の影響を受けず、確実にかつ速やかに消化管下部選択的に内容物を送達できる。

【0045】

【発明の効果】

本発明の消化管下部崩壊性組成物、すなわち分子量が1000以下で、ジスルフィド結合を有し、腸内細菌による還元により分解される化合物<A>と分子量が1000超で、腸内細菌により分解される性質及び／またはpH低下により軟化・膨潤ないしは溶解する性質を有する高分子を含有することを特徴とする消化管下部崩壊性組成物を用いることにより、腸内細菌を利用し、細菌叢の変動による結腸内pH変化の影響を受けず、確実にかつ速やかに消化管下部選択的でないよう物が送達されることができ、したがって、本発明の消化管下部崩壊性組成物を用いた製剤は、潰瘍性大腸炎やクローン病等の局所性消化管疾患の治療に際して、局所に薬物を集積させることができ、治療効果の向上に有用である。また、消化管下部の到達前に薬物の放出が起こらないことから、全身に薬物が循環することに起因する副作用が低減され、有効部位到達前の薬物損失が防止されることにより、治療効果の向上に有用である。

【0046】

また、本発明の崩壊性組成物を用いると、全身循環に移行して効力を発揮する性質の薬物の結腸での滞留時間、つまり吸収有効時間を長くすることができることから、結腸を吸収部位として利用することが可能となる。特にペプチド、タンパク系の薬物の場合には、結腸は消化酵素の分泌がなく、大腸粘膜のペプチダーゼ活性も小腸に比較して低いため、結腸で放出された薬物はこれらの酵素による代謝を受けにくく、より大きな生物学的利用率を得ることも可能となる。

また、本発明の消化管下部に送達させたい物を経口的に摂取し、消化管下部に

選択的に送達するシステムは、更に、小腸で吸収されると初回通過効果が大きい、あるいは、小腸において、未消化の食物や消化液成分と相互作用し吸収が阻害される等の理由で、生物学的利用率が低くなっている薬物に対して、生物学的利用率の向上に好ましい例として使用できる。また、小腸で吸収されると上部消化管の薬物代謝酵素の影響を受ける薬物の場合も、大腸の直腸部分で薬物を放出、吸収させる好ましい例として使用できる。

また、本発明のシステムは、持続性製剤、X線及びNMR画像成形術を用いた診断あるいは健康食品（機能性食品）にも使用可能である。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 シームレスカプセルを飽食状態のラット（ $n = 3$ ）に投与した後の経時的な消化管内状態を示す表である。

【図 2】 図 1 の記号の説明。

【図 3】 実施例 1 の結果から得られる、粒子構造を示す図面代用写真である。
。（a）は、試験前の状態を示し、（b）は、炭酸緩衝液による結果を示す。

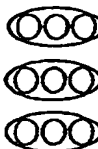
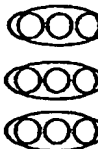



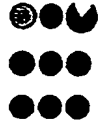



【図 4】 実施例 1 の結果から得られる、粒子構造を示す図面代用写真である。
。盲腸内容物懸濁液による結果を示す。

【図 5】 比較例 1 の結果から得られる、粒子構造を示す図面代用写真である。
。（a）は、試験前の状態を示し、（b）は、炭酸緩衝液による結果を示す。

【図 6】 比較例 1 の結果から得られる、粒子構造を示す図面代用写真である。
。盲腸内容物懸濁液による結果を示す。

【書類名】 図面

【図 1】

	胃	十二指腸	空腸	回腸	盲腸	結腸	排出
	stomach	duodenum	jejunum	ileum	cecum	colon	excreta
4h							
6h							
8h			ooo				
10h				ooo			
12h							
14h							
24h							

【図 2】



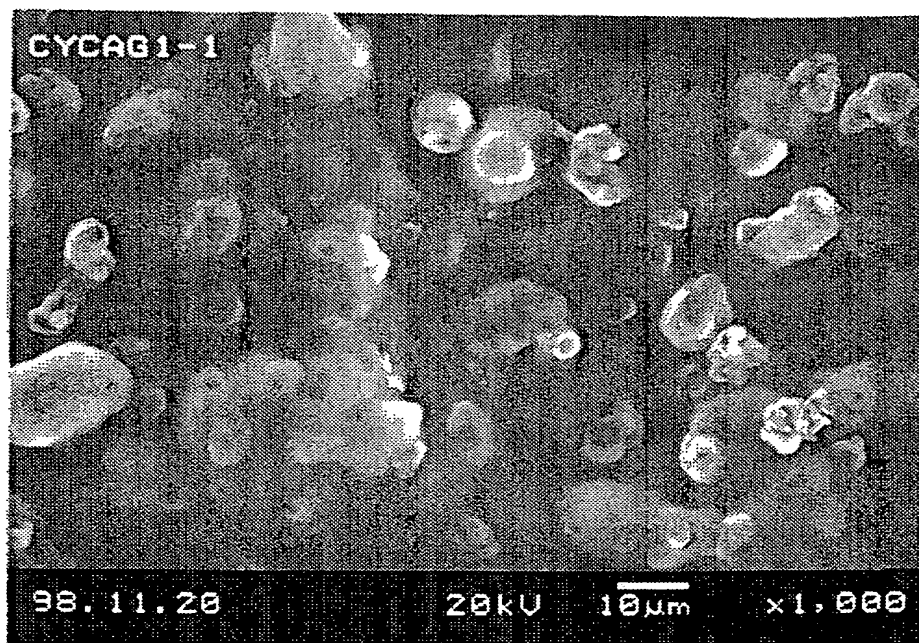
腸溶性カプセル未崩壊

- 未変化のシームレスソフトカプセル
- 褐色化したシームレスソフトカプセル
- 黒色化したシームレスソフトカプセル（皮膜強度が低下）
- ◐ 破裂したシームレスソフトカプセル（内容液漏出）

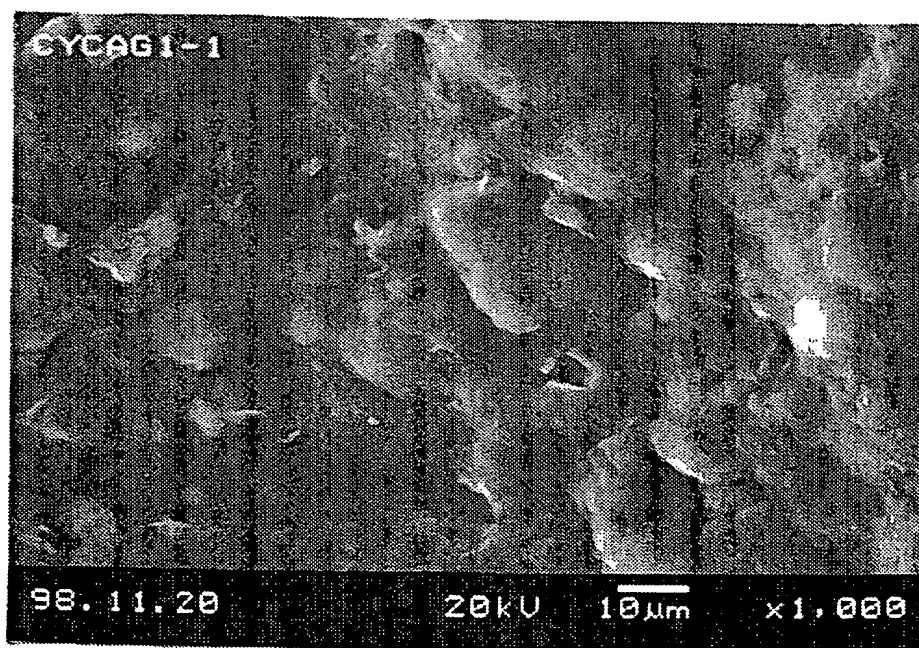
【図3】

図面代用写真

(a)

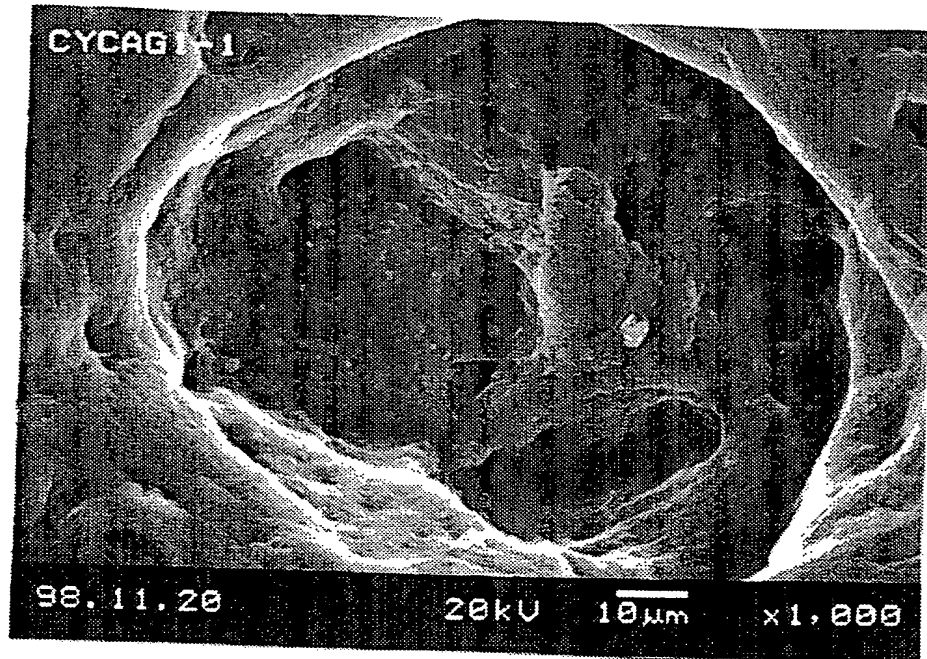


(b)



【図4】

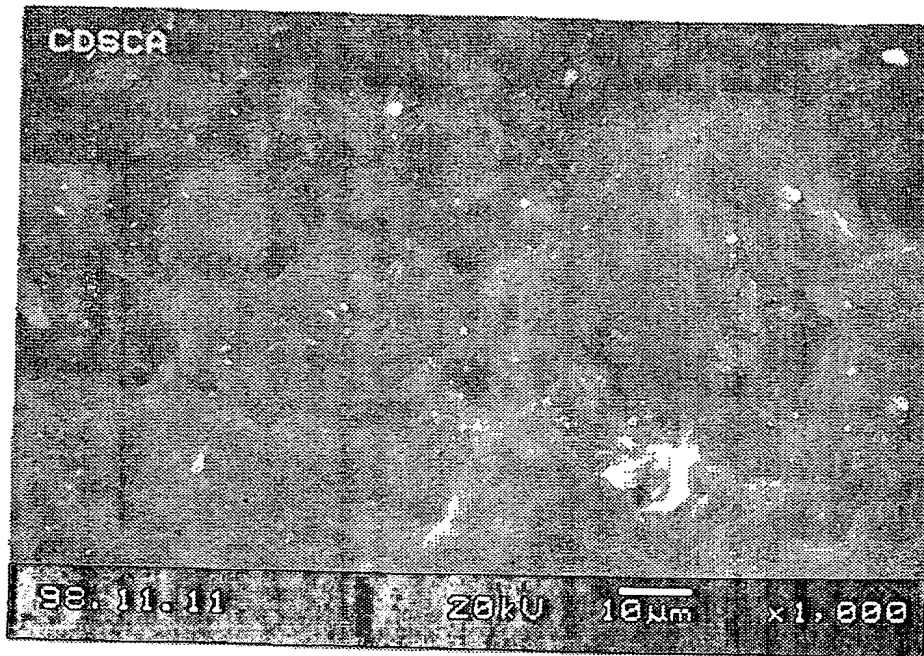
図面代用写真



【図 5】

図面代用写真

(a)

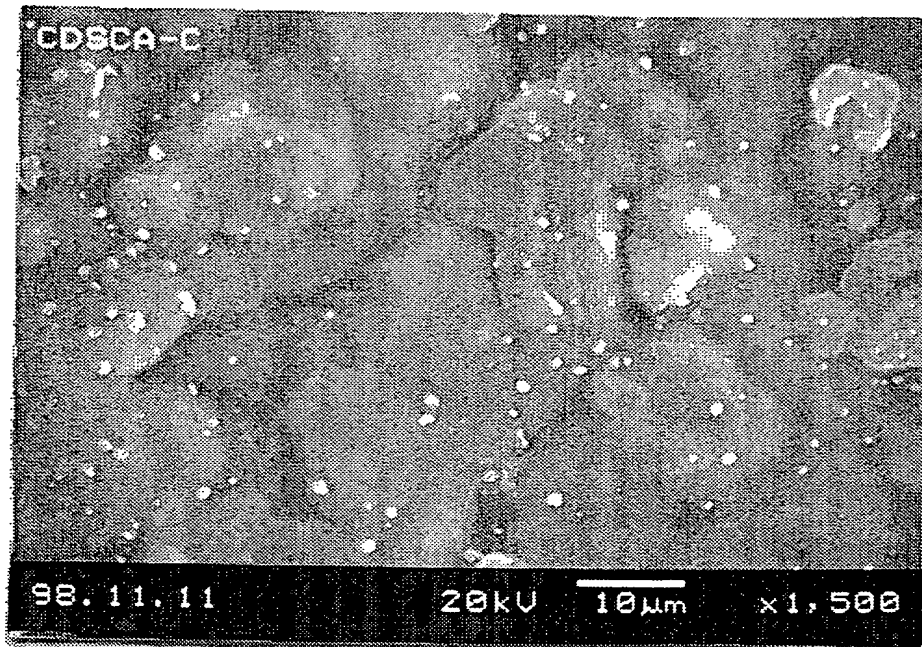


(b)



【図6】

図面代用写真



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】細菌叢の変動による消化管内 pH 変化の影響を受けず、確実かつ速やかに消化管下部選択的に目的物を送達させるシステムに関する。

【解決手段】分子量が 1 0 0 0 以下で、ジスルフィド結合を有する化合物＜A＞と分子量が 1 0 0 0 超で、腸内細菌により分解される性質及び／または pH 低下により軟化・膨潤ないしは溶解する性質を有する高分子＜B＞を含有することを特徴とする、消化管下部崩壊性組成物。

【選択図】なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 1 8 1 1 4 7]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 2 9 日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都新宿区四谷 1 丁目 7 番地
氏 名	持田製薬株式会社

THIS PAGE BLANK (USPTO)